

16/5/10
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

000533946

WPI Acc No: 1966-34525F/*196800*

(A) Cpds. (I) and a process for their preparation. (B) Process for the preparation of cpds. (II), (III), and (IV) where R1-H or CO2R2; R2 and R3-low

Patent Assignee: AJINOMOTO KK (AJIN)

Number of Countries: 006 Number of Patents: 010

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
FR 1533817	A					196800 B
CH 474532	A					196801
CH 480351	A					196801
JP 70000664	B					197004
JP 70000865	B					197004
CH 484131	A					197012
JP 70007746	B					197012
CA 841043	A					197019
GB 1195854	A					197025
US 3560516	A					197114

Priority Applications (No Type Date): JP 6652013 A 19660808

Abstract (Basic): FR 1533817 A

(A) Cpds. (I) and a process for their preparation.

(B) Process for the preparation of cpds. (II), (III), and (IV)

where R1=H or CO2R2; R2 and R3=lower alkyl; R'=H or CO2H;

X and Y=CO2R, CH2OR, CN, CHO, COG, CH2G, CH2NHR (where R is 1-10C alkyl or allyl; G is halogen, NH2 or OH);

Z= -O- or -OR"O- where R" is alkylene.

(I) are intermediates in synthesis of vitamin B6.

Title Terms: COMPOUND; PROCESS; PREPARATION; PROCESS; PREPARATION; COMPOUND ; IV

Derwent Class: B00

File Segment: CPI

Dérivés d'oxazole et leur procédé de préparation.

Société dite : AJINOMOTO CO., INC. résidant au Japon.

Demandé le 8 août 1967, à 16 heures, à Paris.

Délivré par arrêté du 10 juin 1968.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 29 du 19 juillet 1968.)

(4 demandes de brevets déposées au Japon au nom de la demanderesse : les 1^{re} et 2^{de} le 8 août 1966, sous les n° 52.013/1966 et 52.014/1966 ; la 3^e le 3 octobre 1966, sous le n° 63.041/1966 ; la 4^e le 10 janvier 1967, sous le n° 1.893/1967.)

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'oxazole qui sont d'excellents intermédiaires pour la synthèse de la vitamine B₆ et leur procédé de production.

La production de la vitamine B₆ par l'intermédiaire d'un dérivé d'oxazole, a été décrite dans le brevet japonais n° 29.853/1964. Selon ce procédé connu, on fait la synthèse d'un dérivé d'oxazole par réaction du N-formyl- α -alaninate d'éthyle avec l'anhydride phosphorique. Comme le mélange réactionnel forme une masse dure dans le précipité réactionnel, le procédé nécessite une étape d'extraction du produit, le 4-méthyl-5-(alkoxy inférieur)-oxazole, au moyen d'un solvant d'extraction en refroidissant, après avoir broyé la masse dure; la mise en œuvre industrielle de ce procédé est donc difficile.

Un perfectionnement à ce procédé connu a été proposé dans la demande de brevet hollandaise n° 6.508.673, mais le procédé proposé n'est pas satisfaisant pour la mise en œuvre industrielle, en raison de ses défauts, tels que la nécessité d'utiliser une grande quantité de solution étherée de trifluorure de bore coûteux et la nécessité de nombreuses étapes.

La demanderesse a effectué des études pour trouver un intermédiaire avantageux qui soit un produit de remplacement de l'intermédiaire connu, pour la synthèse de la vitamine B₆, et a réussi la synthèse de nouveaux dérivés d'oxazole, à savoir l'acide 4-méthyl-5-(alkoxy inférieur)-2-oxazolecarboxylique (composé IIIa), l'acide 4-(carboalkoxy inférieur)-méthyl-5-(alkoxy inférieur)-2-oxazolecarboxylique (produit IIIb) et leurs esters d'alkyle inférieur (composé II). En outre, la demanderesse a découvert que ces composés sont d'excellents intermédiaires pour la synthèse de la vitamine B₆ car on peut facilement les produire

à faible prix de revient par un procédé simple et la transformation des composés en vitamine B₆ est également facile.

La présente invention est illustrée par le schéma suivant dans lequel R₂ et R₃ représentent des groupes alkyle inférieur.

(Voir schéma page 2)

Préparation du composé I. — Bien que le composé I [la = ester d'alkyle inférieur d'alkoxalyl-alanine; lb = ester d'alkyle inférieur d'acide (alkoxalyl inférieur)-aspartique] puisse être produit selon le procédé connu dans lequel on fait réagir un chlorhydrate d'ester d'alkyle inférieur d'alanine avec le chlorure d'éthoxalyle [Chem. Ber., 30, 579-585 (1897)], le procédé suivant selon l'invention est particulièrement avantageux pour sa préparation.

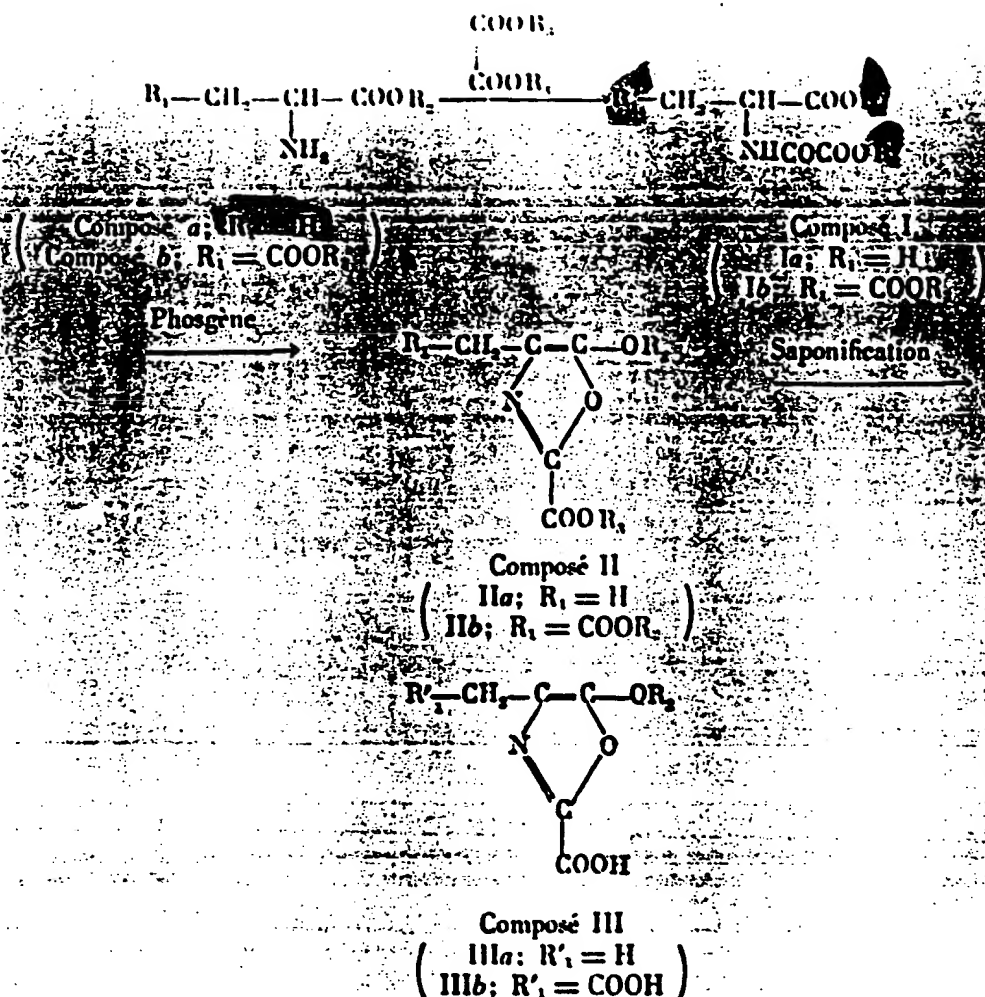
On fait réagir le composé a (ester d'alkyle inférieur de l'alanine) ou b (diester d'alkyle inférieur de l'acide aspartique) avec un diester d'alkyle inférieur de l'acide oxalique en chauffant, pour produire le composé la ou lb correspondant au produit de départ a ou b, respectivement.

Les groupes alkyle R₂ et R₃ des groupes ester des composés a, b et I sont des groupes alkyle inférieur, tels que : méthyle, éthyle, propyle et butyle.

Les groupes méthyle et éthyle sont particulièrement avantageux.

La quantité de diester de l'acide oxalique employée est ordinairement de 1 à 10 moles, en particulier de 2 à 3 moles, par mole de composé a ou b.

La réaction se déroule facilement lorsque l'on chauffe le mélange du composé a ou b et du diester d'acide oxalique à une température de 40-120 °C. On peut utiliser un solvant, par exemple un alcool inférieur tel que le méthanol ou l'étha-



nol. Comme l'ester diméthylque de l'acide oxalique est susceptible de cristalliser, l'utilisation de solvant est souhaitable lorsqu'on utilise ledit ester. Le mélange obtenu par neutralisation du chlorhydrate du composé *a* ou *b* par une base telle que la triéthylamine peut être utilisé pour la réaction avec le diester de l'acide oxalique. Le temps nécessaire à la réaction est ordinairement de 1 à 5 heures.

La séparation de composé *1* du mélange réactionnel peut être effectuée facilement par distillation fractionnée après séparation du solvant et du sel formé, s'il y a lieu.

Préparation du composé II à partir du composé I. - La demanderesse a trouvé que le composé *1* peut être produit avec un rendement élevé par réaction du composé *1*, avec un agent déshydratant en présence d'une base organique.

A titre d'agent déshydratant que l'on peut utiliser dans cette étape, on préfère le phosgène. On l'utilise en général en quantité de 0,5 à 10 moles, en particulier de 1 à 2 moles du composé *1*.

A titre de base organique, on peut utiliser une trialkylamine, telle que triméthylamine, triéthyl-

amine et trioctylamine, ou une amine hétérocyclique, telle que la pyridine. La combinaison du phosgène et de la triéthylamine donne des résultats particulièrement bons. Ces amines sont en général utilisées en quantité de 1 à 20 moles par mole du composé *1*. L'utilisation de la base en quantité de 1,3 à 2,2 moles par mole de phosgène employé est particulièrement avantageuse. Bien que la réaction ait lieu sans la base organique, le rendement est faible. La présence de la base organique donne un temps de réaction court et un rendement élevé.

La réaction est effectuée avec ou sans l'utilisation d'un solvant en mélangeant le composé *1* avec un agent déshydratant et une base organique, et un solvant s'il y a lieu, puis chauffage ou maintien du mélange sans chauffage.

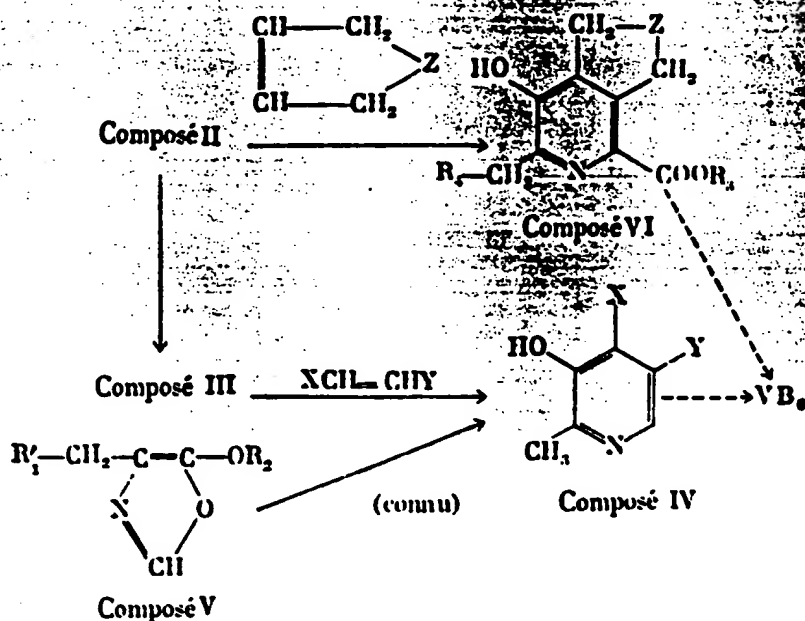
Comme solvant, on utilise un hydrocarbure halogéné tel que le chloroforme; ou un hydrocarbure aromatique tel que benzène ou toluène. Lorsqu'on utilise le chauffage, la température peut être choisie à volonté dans la gamme comprise entre 10°C et le point d'ébullition du mélange réactionnel. Le temps nécessaire pour que la réaction soit totale est ordinairement de 10 minutes à 5 heures.

Pour la séparation du composé II et du mélange réactionnel, le procédé suivant est avantageux: on ajoute de l'eau que l'on met en contact intime avec le mélange réactionnel et on sépare la couche organique; ensuite, le solvant est récupéré s'il y a lieu et on soumet le résidu à la distillation fractionnée. On peut récupérer la base organique de la couche aqueuse et on peut l'utiliser à nouveau dans la réaction.

Préparation du composé III à partir du composé II. — La saponification du composé II donne le composé III avec un rendement élevé. La réaction de saponification a lieu facilement en mettant en contact le composé II avec une solution aqueuse d'un hydroxyde de métal alcalin, tel que la soude ou la potasse, ou un hydroxyde de métal alcalino-terreux tel que la chaux hydratée. On utilise plus avantageusement un hydroxyde de métal alcalin.

La concentration de cet hydroxyde de métal alcalin est ordinairement de 0,01-10 N, en particulier de 0,1-5 N. La présence d'un solvant organique soluble dans l'eau tel que méthanol ou éthanol n'inhibe pas la saponification. Bien que la réaction s'effectue à la température ambiante, on peut chauffer pendant la réaction selon qu'il est nécessaire. On peut utiliser le mélange réactionnel dans la réaction suivante sans traitement. Lorsque l'on neutralise le mélange réactionnel en acide, le composé III cristallise du mélange.

Utilisations des composés II et III. — Les demandeurs ont découvert que les composés II et III ainsi fournis par le procédé de l'invention peuvent être facilement transformés en vitamine B₆ par les divers procédés exposés dans le schéma suivant:



Préparation du composé IV à partir du composé III. — On peut facilement transformer le composé III ou son sel de métal alcalin en composé IX, 2-méthyl-3-hydroxypyridine-4,5-substituée, qui est un précurseur connu de la vitamine B₆, par réaction de Diels-Alder avec un éthylène 1,2-disubstitué (philodiène).

Dans cette réaction, l'utilisation du composé III est préférable à l'utilisation de son sel de métal alcalin.

A titre de philodiène, on préfère en particulier un composé ayant des groupes substituants identiques ou différents qui puissent être facilement transformés en groupes hydroxyméthyle. Autrement dit, le groupe X ou le groupe Y du composé de formule XCH=CHY peut être un groupe: COOR, CH₂OR, CN, CHO, COG, CH₂G ou CH₂NHR (dans lesquels R représente un groupe alkyle ou un

groupe allyle de 1 à 10 atomes de carbone, et G un atome d'halogène, un groupe amino ou hydroxy); ou bien Z dans le composé de formule:



ou un groupe O—R'—O (dans lequel R' représente un groupe alkylène inférieur). Le composé pratiquement préféré est choisi parmi les suivants: ester de dialkyle inférieur de l'acide maléique, anhydride maléique, fumaronitrile, gamma-acétoxycrotononitrile, ester de dialkyle inférieur de l'acide fumarique, 2-butène-1,4-diol et ses acétals cycliques avec un aldéhyde inférieur, 2,5-dihydrofurane, 1,4-diacétoxybutène(2) et gamma-acétoxycrotonaldéhyde. La quantité utilisée d'éthy-

lène 1,2-disubstituée est ordinairement de 1 à 10 moles par mole de composé III ou de son sel de métal alcalin.

La réaction est effectuée en présence ou en l'absence d'un solvant avec ou sans chauffage. Bien que l'on puisse utiliser comme solvant un hydrocarbure aromatique tel que benzène ou toluène ou un alcool inférieur tel que méthanol, éthanol ou propanol, on obtient généralement de bons résultats lorsque la réaction est effectuée sans solvant. La température de réaction est choisie dans la gamme comprise entre la température ambiante et 200 °C selon le type de phloridène utilisé et le temps nécessaire pour que la réaction soit totale est ordinairement de 1 à 10 heures.

Pour la séparation des composés IV du mélange réactionnel, il convient de le séparer sous forme de sel d'addition d'un acide minéral. Par exemple, on distille les substances n'ayant pas réagi et le solvant sous pression réduite et on ajoute au résidu un alcool inférieur contenant de l'acide chlorhydrique. Par addition ultérieure au mélange d'un non-solvant tel que l'éther, le composé IV cristallise sous forme de chlorhydrate.

Bien qu'un ou deux groupes carboxyle du composé III soient ordinairement transformés en hydrogène par décarboxylation dans la réaction de Diels Alder et le traitement acide dans le procédé de séparation, la décarboxylation peut être ultérieurement rendue totale par chauffage du mélange traité par un acide dans le procédé de séparation, lorsque la décarboxylation pendant la réaction de Diels-Alder est insuffisante.

Les cristaux bruts du sel d'addition d'acide minéral du composé IV ainsi obtenus peuvent être purifiés par recristallisation dans un mélange solvant d'éthanol et d'éther ou benzène.

Selon le procédé de l'invention, on peut facilement produire le composé IV avec un rendement élevé sous forme de cristaux de pureté élevée à partir du composé III peu coûteux. Ce procédé est donc préférable pour la synthèse de la vitamine B₆.

Préparation du composé V à partir du composé III. Le composé IIIa ou le composé IIIb donne également le composé Va, 4-méthyl-5-alkoxy inférieur-oxazole, qui est connu comme intermédiaire dans la synthèse du composé IV [J. Org. Chem., 27, 2705 (1962)] où le composé Vb, 1-(carboalkoxy inférieur)-méthyl-5-(alkoxy inférieur)-oxazole respectivement par chauffage pour provoquer la décarboxylation.

Cette décarboxylation est ordinairement effectuée avec ou sans solvant tel que le benzène, le toluène ou le chloroforme, à 50-200 °C. Le temps nécessaire pour la réaction est généralement de 1 à 10 heures.

Le composé V est facilement séparé du mélange

réactionnel par distillation du mélange sous pression réduite, après séparation du solvant s'il y a lieu.

Préparation du composé VI à partir du composé II. Le composé IIa, ou le composé IIb donne le composé VIa, 2-méthyl-3-hydroxy-6-(carboalkoxy inférieur)pyridine-5-disubstitué, ou le composé VIb, 2-alkoxy inférieur-méthyl-3-hydroxy-6-(carboalkoxy)pyridine-5-disubstitué respectivement par réaction de Diels-Alder avec un composé de formule



dans laquelle Z représente un atome d'oxygène ou un groupe O-R₁-O dans lequel R₁ est un groupe alkylène inférieur.

A titre d'illustration des composés ci-dessus mentionnés, on peut citer un acétal cyclique du 2-butène-1,4-diol avec un aldéhyde inférieur tel que 4,7-dihydro-1,3-dioxépine et 2-isopropyl-4,7-dihydro-dioxépine et le 2,5-dihydrofurane. Ces composés sont utilisés en quantité de 1,0 à 10 moles par mole du composé II.

On effectue ordinairement la réaction en chauffant le mélange de deux composés en présence ou en l'absence de solvant. Bien qu'on puisse utiliser comme solvant un hydrocarbure aromatique tel que benzène, toluène, on obtient ordinairement les meilleurs résultats en l'absence de solvant. La température de chauffage est choisie dans la gamme comprise entre la température ambiante et 200 °C, selon la nature du composé utilisé. Le temps nécessaire à la réaction est de 1 à 10 heures. Il est avantageux de séparer l'alcool inférieur formé du système réactionnel à mesure que la réaction se poursuit.

Le composé VI ainsi obtenu peut être facilement transformé en vitamine B₆ par saponification (hydrolyse) et décarboxylation.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans toutefois en limiter la portée.

Les exemples 1 à 7 suivants illustrent la préparation du composé I.

Exemple 1. On chauffe un mélange de 9,4 g (0,08 mole) d'ester éthylique de l'alanine et 35,1 g (0,24 mole) d'ester diéthylique de l'acide oxalique à 100 °C pendant 4 heures. Par distillation fractionnée, du mélange réactionnel, on obtient dans la réaction passant 127 °C 2 mm Hg, 15,8 g d'ester éthylique de l'éthoxalalanine (rendement 91 %).

Exemple 2. On ajoute X mole d'ester diéthylique de l'acide oxalique à 117,1 g (1 mole) d'ester éthylique de l'alanine et on chauffe à Y °C pen-

dant 5 heures pour obtenir l'ester éthylique de l'éthoxalylalanine. Le tableau ci-dessous donne la relation entre les conditions de réaction et le rendement obtenu.

TABLEAU I

N°	Conditions de réaction		Rendement %
	X moles	Y °C	
1	10	100	96,0
2	3	100	91,5
3	2	100	90,0
4	1	100	70,8
5	3	50	93,6

Exemple 3. — Dans 100 ml de méthanol, on dissout 69 g de chlorhydrate de l'ester éthylique de l'alanine et on ajoute ensuite 219 g de l'ester diéthylique de l'acide oxalique, 51 g de triéthylamine. Après avoir chauffé le mélange à 100°C pendant 2 heures, on sépare le solvant par distillation et on ajoute du chloroforme au résidu, puis on sépare le chlorhydrate de triéthylamine formé par lavage à l'eau. Par distillation fractionnée, on obtient 73 g d'une fraction bouillant à 140-150°C sous 5 mm Hg. Cette fraction donne deux pics en chromatographie gazeuse et on trouve qu'ils consistent en esters de méthyle et d'éthyle de l'éthoxalylalanine dans un rapport molaire de 1:0.

Exemple 4. — Dans 50 ml de méthanol, on dissout 13,9 g de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'alanine et 35,4 g d'ester diméthylique de l'acide oxalique et on ajoute ensuite 10,1 g de triéthylamine pour neutraliser la solution. Après avoir chauffé le mélange au reflux pendant 5 heures, on sépare le méthanol par distillation sous pression réduite et on lave le résidu à l'eau. Par distillation fractionnée du résidu, on obtient 13,6 g d'ester méthylique de méthoxalylalanine bouillant à 143-145°C sous 5 mm Hg et ayant un indice de réfraction : $n_D^{25} = 1,4568$.

Exemple 5. — On chauffe un mélange de 37,8 g (0,2 mole) d'ester diéthylique de l'acide aspartique et 58,5 g (0,1 mole) d'ester diéthylique de l'acide oxalique à 100°C pendant 5 heures. On distille les substances n'ayant pas réagi et les produits formés par la réaction secondaire et par distillation fractionnée, on obtient l'ester diéthylique de l'acide éthoxalyl-aspartique bouillant à 162-164°C/0,03 mm Hg (rendement 50,3 g).

Analyse élémentaire :

	C	H	N(%)
Trouvé	50,14	6,58	4,85
Calculé pour $C_{12}H_{16}N_2O$	49,82	6,62	4,84

Exemple 6. — De la même manière que dans l'exemple 5, on fait réagir l'ester diéthylique de l'acide aspartique (I) avec l'ester diéthylique de l'acide oxalique (II) en présence ou en l'absence d'éthanol dans les conditions indiquées dans le

TABLEAU II

Expérience n°	Composé de départ		Conditions de réaction			Quantité de produit g
	I g	II g	Ethanol ml	Temps h	Température °C	
1	37,8	87,8	0	5	50	45,9
2	-	58,5	-	24	25	45,4
3	-	-	50	5	Reflux	49,1

tableau I, et on obtient l'ester diéthylique de l'acide éthoxalyl-aspartique.

Les conditions réactionnelles et les résultats obtenus sont données dans le tableau II ci-dessous.

Exemple 7. — Dans une solution consistant en 25,0 g d'ester diméthylique de l'acide oxalique et 60 ml de méthanol, on ajoute 17,1 g d'ester diméthylique de l'acide aspartique et on chauffe le mélange au reflux pendant 5 heures. Après la réaction, on chasse par distillation le solvant et les composés de départ non transformés. Par distillation fractionnée du résidu, on obtient l'ester diméthylique de l'acide méthoxalyl-aspartique bouillant à 153-156°C 0,02 mm Hg (rendement 20,5 g).

En abandonnant le produit à la température ambiante, il se solidifie. Point de fusion : 97-99°C.

Analyse élémentaire :

	C	H	N(%)
Trouvé	44,03	5,34	5,58
Calculé pour $C_{11}H_{15}NO_7$	43,73	5,30	5,67

Les spectres infrarouges du produit concordent avec la structure du composé désiré.

Les exemples 8 à 13 ci-dessous illustrent la préparation du composé II.

Exemple 8. — Dans une solution préparée en dissolvant 24 g d'ester éthylique de l'éthoxalylalanine et 55 g de triéthylamine dans 100 ml de chloroforme, on ajoute, goutte à goutte, une solu-

tion préparée en dissolvant 15 g de phosgène dans 100 ml de chloroforme, en agitant, à la température ambiante. On chauffe ensuite la solution mélangée à 50°C pendant 1 heure pour terminer la réaction. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel pour dissoudre la triéthylamine dans le mélange, ensuite, on sépare la couche chloroformique. Après avoir distillé le chloroforme de la couche organique, on soumet le résidu à la distillation fractionnée sous pression réduite pour obtenir l'ester éthylique de l'acide 4-méthyl-5-éthoxy-2-oxazolecarboxylique bouillant à 123°C sous 4 mm de Hg. Quantité obtenue : 11,0 g (rendement 70,0 %).

Analyse élémentaire :

	C	H	N (%)
Trouvé	53,69	6,84	7,26
Calculé pour $C_{11}H_{13}NO_4$	54,20	6,58	7,03

Exemple 9. -- Dans une solution préparée en dissolvant 37,8 g d'ester méthylique de la méthoxalalanine et 101 g de triéthylamine dans 160 ml de chloroforme, on ajoute, goutte à goutte, une solution préparée en dissolvant 29,7 g de phosgène dans 130 ml de chloroforme, à la température ambiante en agitant pendant 1 heure. On lave ensuite le mélange réactionnel par l'eau et on sèche la couche chloroformique sur du sulfate de magnésium anhydre et on distille le chloroforme. On soumet le résidu à la distillation fractionnée sous pression réduite pour obtenir l'ester méthylique de l'acide 4-méthyl-5-méthoxy-2-oxazolecarboxylique bouillant à 113-120°C sous 5 mm Hg, qui cristallise au bout de peu de temps. Point de fusion 75-76°C. Quantité obtenue 25,8 g (rendement 75,5 %).

Analyse élémentaire :

	C	H	N (%)
Trouvé	49,37	5,20	8,13

Calculé pour $C_{11}H_{13}NO_4$ 49,12 5,30 8,13

Exemple 10. -- Dans 210 ml de chloroforme, on dissout 60,9 g d'ester méthylique d'éthoxalalanine et 151 ml de triéthylamine. A cette solution, on ajoute, goutte à goutte, 178 g de solution chloroformique contenant 44,6 g de phosgène, en agitant à 25°C, puis on maintient le mélange à 50°C pendant 1 heure en agitant. On lave le mélange réactionnel par l'eau et on le sèche. Par distillation fractionnée sous pression réduite, on obtient l'ester éthylique de l'acide 4-méthyl-5-méthoxy-2-oxazolecarboxylique bouillant à 116-118°C 4 mm Hg. On obtient une quantité de 39,3 g (rendement 71,0 %). Cette fraction cristallise au bout de peu de temps.

Analyse azote trouvé	7,88 %
Calculé pour $C_{11}H_{13}NO_4$	7,50 %

Exemple 11. -- De la même manière que décrit dans l'exemple 9, on fait réagir l'ester butylique de la méthoxalalanine avec le phosgène en présence de triéthylamine. On obtient l'ester méthylique de l'acide 4-méthyl-5-butoxy-2-oxazolecarboxylique bouillant à 134-137°C 3 mm Hg, avec un rendement de 63,7 %.

Analyse azote trouvé	7,10 %
Calculé pour $C_{10}H_{15}O_4N$	6,57 %

Exemple 12. -- Dans une solution préparée en dissolvant 5,67 g (0,03 mole) d'ester méthylique de la méthoxalalanine et 0,15 mole de base dans 30 ml de chloroforme, on ajoute un mélange de 0,045 mole de phosgène et 20 ml de chloroforme. On effectue la réaction dans diverses conditions. Après la réaction, on analyse quantitativement le produit dans le mélange réactionnel par chromatographie gazeuse et on calcule le rendement. Le tableau III ci-dessous donne le rendement correspondant aux conditions réactionnelles respectives.

TABLEAU III

Expérience n°	Base	Température de réaction	Temps de réaction min	Rendement %
1	Triéthylamine	Temp. ambiante	10	80,1
2	Triéthylamine	50°C	60	65,5
3	Triméthylamine	Temp. ambiante	10	72

Remarque :

Dans l'expérience n° 3, on utilise une solution préparée en dissolvant le composé de départ et la triméthylamine dans 50 ml de chloroforme.

Conditions de l'analyse par chromatographie :

Type GC-2B de la société Shimadzu Seisaku-sho Ltd

5% de Carbowax 20 M Chromosorb T.
2m, 150°C 75 ml mm (He).

Temps de rétention :

Ester méthylique de la méthoxalalanine, 11 minutes. Substance Standard Interne, acide diméthyl-terephthalique, 21 minutes.

Exemple 13. -- Dans 100 ml de chloroforme,

on dissout 43,44 g (0,2 mole) d'ester éthylique de l'éthoxalylalanine et 60,6 g (0,6 mole) de triéthylamine et on ajoute ensuite goutte à goutte 217,1 g de solution chloroformique contenant 29,7 g (0,3 mole) de phosgène, à 15-20 °C, pendant 1 heure. Après l'addition, on agite le mélange pendant 10 minutes et on le lave avec 100 ml d'eau en trois fois, puis on sépare le chloroforme par distillation sous pression réduite. Par distillation fractionnée du résidu, on obtient 33,0 g d'une fraction bouillant à 136-153 °C/10 mm Hg et 3,4 g d'une fraction bouillant à 53 °C/10 mm Hg-119 °C/3 mm Hg. Par analyse quantitative par chromatographie gazeuse, on trouve que la première contient 30,6 g et la seconde 1,1 g d'ester éthylique de l'acide 4-méthyl-5-éthoxy-2-oxazolecarboxylique respectivement. Quantité totale de produit 32,0 g (rendement 80,4 %).

Exemple 14. — On répète l'exemple 13, mais on fait barboter le phosgène gazeux dans le mélange du composé de départ et de triéthylamine. Quantité obtenue d'ester éthylique de l'acide 4-méthyl-5-éthoxy-2-oxazolecarboxylique : 22,7 g (rendement 56,9 %).

Exemple 15. A 6,52 g (0,03 mole) d'ester éthylique d'éthoxalylalanine, on ajoute 30 ml de chloroforme et 0,075 mole de tributylamine (14,3 g) ou de triéthylamine (20,6 g), et on ajoute ultérieurement 30 g de solution chloroformique contenant 5,94 g (0,03 mole) de phosgène à 15-20 °C pendant 20 minutes. Après l'addition, on agite le mélange pendant 10 minutes et on le lave avec 30 ml d'eau. On amène la couche organique à 100 ml et on effectue l'analyse quantitative par chromatographie gazeuse.

Lorsqu'on utilise la tributylamine, le rendement en ester éthylique de l'acide 4-méthyl-5-éthoxy-2-oxazolecarboxylique est de 31,1 % et on récupère 52,6 % de la quantité de composé de départ utilisé. Le rendement en produit basé sur le produit de départ avant réagi est donc de 83,7 %.

Lorsqu'on utilise la triéthylamine, le rendement en produit est de 11,7 % et on récupère 50,5 % du composé de départ, le rendement en produit basé sur le produit de départ ayant réagi est donc de 60,2 %.

Exemple 16. On ajoute 23,9 g (0,1 mole) d'ester diéthylique de l'acide éthoxalylaspartique à 100 ml de chloroforme, ensuite on ajoute 10,4 g (0,4 mole) de triéthylamine et on agite le mélange dans un ballon tricol à 15 °C. A la solution, on ajoute goutte à goutte 100 g de solution chloroformique contenant 19,3 g (0,2 mole) de phosgène, ce qui ne nécessite que 20 minutes et on agite le mélange pendant encore 10 minutes. On sépare alors la couche organique et on la lave avec 100 ml d'eau. Après avoir séché la couche organique sur sulfate de magnésium anhydre, on chasse le chloro-

forme par distillation et on soumet le résidu à la distillation fractionnée pour obtenir l'ester éthylique de l'acide 4-carbéthoxyméthyl-5-éthoxy-2-oxazolecarboxylique sous forme d'un liquide jaune bouillant à 166-167 °C/0,2 mm Hg. Quantité obtenue 20,95 g (rendement 77,2 %).

Indice de réfraction $n_D^{20} = 1,1792$

Analyse élémentaire :

	C	H	N (%)
Trouvé	53,23	6,16	5,14
Calculé pour $C_{12}H_{17}O_6N$	53,13	6,32	5,16

Exemple 17. — On répète le procédé de l'exemple 16, mais on utilise la triéthylamine et le phosgène respectivement en quantité de 20,2 g (0,2 mole) et 9,9 g (0,1 mole). La quantité obtenue du produit désiré est 23,8 g. Rendement 87,8 %. (Le spectre d'absorption infrarouge du produit est totalement identique à celui du produit obtenu dans l'exemple 15.)

Exemple 18. — Dans 100 ml de chloroforme, on dissout 12,36 g (0,05 mole) d'ester diméthyl-lique de l'acide méthoxalylaspartique et on ajoute à la solution 20,2 g (0,2 mole) de triéthylamine. On place le mélange dans un ballon tricol et on ajoute goutte à goutte au mélange 50 g de solution chloroformique contenant 9,9 g (0,1 mole) de phosgène, à 15 °C, ce qui nécessite 1 heure. Lorsque l'addition est terminée, on agite encore le mélange réactionnel pendant 10 minutes. On lave ensuite le mélange réactionnel avec 80 ml d'eau en quatre fois et on le sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. Après avoir chassé le chloroforme du mélange réactionnel par distillation, on soumet le résidu à la distillation fractionnée pour tenir l'ester méthyl-lique de l'acide 4-carbométhoxyméthyl-5-méthoxy-2-oxazolecarboxylique sous forme d'un liquide chaud bouillant à 150-157 °C/0,5 mm Hg. Quantité obtenue 5,3 g. Rendement 50,6 %. Indice de réfraction $n_D^{20} = 1,4959$.

Le produit cristallise par repos à la température ambiante. Point de fusion 50-59 °C.

Analyse élémentaire :

	C	H	N (%)
Trouvé	47,23	4,67	6,12
Calculé pour $C_8H_{11}O_6N$	47,16	4,84	6,11

Les exemples 19 à 21 suivants illustrent la préparation du composé III.

Exemple 19. — Dans 115 ml d'une solution éthanolique aqueuse de soude 0,87 N, on ajoute 19,9 g d'ester éthylique de l'acide 4-méthyl-5-éthoxy-2-oxazolecarboxylique et on chauffe le mélange au reflux pendant 1 heure. Après avoir chassé l'éthanol du mélange réactionnel par distillation, on neutralise le résidu par l'acide chlorhydrique pour cristalliser l'acide 4-méthyl-5-

éthoxy - 2 - oxazolecarboxylique que l'on sépare ensuite par filtration. Quantité obtenue 13,6 g. Rendement 79,6 %. Point de fusion 81-83 °C.

Analyse élémentaire :

	C	H	N(%)
Trouvé	49,50	5,23	8,24
Calculé pour $C_7H_6NO_4$	49,12	5,30	8,18

Exemple 20. — Dans 9,9 g (0,05 mole) d'ester éthylique de l'acide 4 - méthyl - 5 - éthoxy - 2 - oxazolecarboxylique, on ajoute 11,1 ml d'une solution aqueuse de soude 5 N (0,057 mole), ce qui nécessite une durée de 10 minutes, en refroidissant par l'eau glacée. Après 20 minutes, on ajoute au mélange 9,56 ml d'acide chlorhydrique 5,95 N (0,057 mole). Les cristaux formés sont séparés par filtration et séchés sur anhydride phosphorique à 30 °C sous pression réduite. Quantité obtenue 7,7 g. Rendement 90 %. Point de fusion 83-84 °C. Le spectre d'absorption infrarouge des cristaux est identique à celui des cristaux obtenus dans l'exemple 19.

On obtient également l'acide 4 - méthyl - 5 - méthoxy - 2 - oxazolecarboxylique et l'acide 4 - méthyl - 5 - butoxy - 2 - oxazolecarboxylique avec un rendement élevé de la manière décrite ci-dessus. Le point de fusion du premier est de 91-92 °C et celui du second 47-49 °C.

Exemple 21. — Dans 13,56 g (0,05 mole) d'ester éthylique de l'acide 4 - carbéthoxyméthyl - 5 - éthoxy - 2 - oxazolecarboxylique, on ajoute 23 ml d'une solution aqueuse de soude 4,30 N (0,11 mole) et on agite à la température ambiante, jusqu'à ce que le mélange devienne homogène et que la substance huileuse ait disparu, pendant 4 heures. On ajoute ensuite au mélange 23 ml d'acide chlorhydrique 4,30 N (0,11 mole) et on refroidit. Les cristaux formés d'acide 4 - carboxyméthyl - 5 - éthoxy - 2 - oxazolecarboxylique sont séparés par filtration et séchés à 30-35 °C sous pression réduite sur anhydride phosphorique. Quantité obtenue 5,0 g. Rendement 52 %. Point de fusion 112 °C (décomposition).

Analyse élémentaire :

	C	H	N(%)
Trouvé	44,02	4,06	6,36
Calculé pour $C_8H_8O_6N$	44,06	4,22	6,51

Les exemples 22 à 30 ci-dessous illustrent la préparation des composés IV.

Exemple 22. — On maintient à 100 °C, pendant 6 heures, un mélange de 1,7 g d'acide 4 - méthyl - 5 - éthoxy - 2 - oxazolecarboxylique et 5,2 g d'ester diéthylique de l'acide maléique. Par addition d'éthanol contenant de l'acide chlorhydrique et addition ultérieure d'éther au mélange réactionnel, il se forme des cristaux de chlorhydrate de 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4,5 - dicarbéthoxypyridine.

Quantité obtenue 2,5 g. Rendement 80,2 %. Point de fusion 144-145 °C.

Analyse élémentaire :

	C	H	N(%)
Trouvé	49,63	5,34	4,88
Calculé pour $C_{12}H_{13}NO_5.HCl$	49,71	5,57	4,84

Exemple 23. — On répète le procédé de l'exemple 22 à la seule exception que les conditions réactionnelles sont de 140 °C pendant 4 heures. La quantité de chlorhydrate de 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4,5 - dicarbéthoxypyridine obtenue est de 2,0 g (rendement 69 %).

Exemple 24. — On maintient à 180 °C pendant 2 heures à l'autoclave un mélange de 1,7 g d'acide 4 - méthyl - 5 - éthoxy - 2 - oxazolecarboxylique, 14 g de 2,5 - dihydrofurane et 0,1 g d'acide trichloroacétique. On reprend le mélange réactionnel par l'éthanol et on le concentre à siccité sous pression réduite. Par addition d'éther et en laissant reposer le mélange, il se forme des cristaux que l'on sépare par filtration. Quantité obtenue 1,3 g. Point de fusion 238-239 °C.

Analyse élémentaire :

	C	H	N(%)
Trouvé	51,05	5,37	7,43
Calculé pour $C_8H_8NO_5.HCl$	51,21	5,37	7,47

Par les résultats de l'analyse élémentaire du spectre d'absorption infrarouge, les cristaux sont identifiés avec le chlorhydrate de 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4,5 - époxyméthylpyridine.

Exemple 25. — On chauffe au reflux pendant 5 heures un mélange de 1,7 g d'acide 4 - méthyl - 5 - éthoxy - 2 - oxazolecarboxylique, 0,78 g de fumaronitrile et 20 ml de méthanol. Après la réaction, on refroidit le mélange réactionnel et on ajoute 4 ml d'acide chlorhydrique concentré. On chasse ensuite le solvant par distillation et on sèche le résidu avec le benzène. On recristallise les cristaux bruts formés dans un mélange solvant méthanol benzène pour obtenir des cristaux jaunes. Quantité obtenue 0,9 g. Point de fusion 187-188 °C.

Analyse élémentaire :

	C	H	N(%)
Trouvé	60,54	3,08	26,49
Calculé pour $C_8H_5N_3O$	60,37	3,17	26,11

Les cristaux sont identifiés par l'analyse élémentaire et les spectres d'absorption infrarouge comme la 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4,5 - dicyanopyridine.

Exemple 26. — Dans 28,7 ml de solution éthanolique de soude 0,87 N, on dissout 5,0 g d'ester éthylique de l'acide 4 - méthyl - 5 - éthoxy - 2 - oxazolecarboxylique et on chauffe au reflux pendant 30 minutes pour hydrolyser le composé et former le sel de sodium de l'acide 4 - méthyl - 5 -

éthoxy - 2 - oxazolecarboxylique. Après avoir refroidi le mélange, on ajoute 12,9 g d'ester éthylique de l'acide maléique et on concentre sous pression réduite en refroidissant. On maintient ensuite le mélange concentré à 120 °C pendant 4 heures et on dissout dans l'eau, ensuite on extrait par l'éther. Par introduction d'acide chlorhydrique gazeux dans la solution étherée, séchée, il se forme des cristaux. Quantité obtenue 0,4 g.

Les cristaux sont identifiés par l'analyse élémentaire et l'absorption infrarouge avec le chlorhydrate de 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4,5 - dicarbéthoxypyridine.

Exemple 27. — On maintient à 100 °C pendant 5 heures un mélange de 1,57 g d'acide 4 - méthyl - 5 - méthoxy - 2 - oxazolecarboxylique et 5,2 g d'ester éthylique de l'acide maléique. On ajoute au mélange réactionnel de l'éthanol contenant de l'acide chlorhydrique et on ajoute ensuite de l'éther éthylique et on laisse reposer le mélange. Les cristaux formés sont séparés par filtration. Quantité obtenue 2,4 g.

Les cristaux sont identifiés avec le chlorhydrate de 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4,5 - dicarbéthoxypyridine.

Exemple 28. — On porte à 120 °C pendant 4 heures un mélange de 2,0 g d'acide 4 - méthyl - 5 - butoxy - 2 - oxazolecarboxylique et 5,2 g d'ester éthylique de l'acide maléique. Après addition d'éthanol contenant de l'acide chlorhydrique puis addition d'éther on laisse reposer le mélange. Les cristaux formés sont séparés par filtration. Quantité obtenue 2,0 g. Les cristaux obtenus sont identifiés avec le chlorhydrate de 2 - méthyl - 3 - hydroxy - 4,5 - dicarbéthoxypyridine.

Exemple 29. — On porte à 190 °C pendant 3 heures un mélange de 20,3 g de 4,7 - dihydro - 1,3 - dioxépine et 1,7 g d'acide 5 - éthoxy - 4 - méthyl - 2 - oxazolecarboxylique. Après avoir chassé par distillation les composés n'ayant pas réagi, on ajoute 120 ml d'acide chlorhydrique 2 N au mélange réactionnel résiduel et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures. Après avoir chassé le solvant par distillation, on obtient 1,0 g de cristaux par addition d'éthanol et d'acétone au résidu. Point de fusion 202-201 °C. Les cristaux sont identifiés avec le chlorhydrate de pyridoxine.

Analyse élémentaire :

	C	H	N (%)
Trouvé	46,89	6,15	6,76
Calculé pour $C_{11}H_{11}NO_3.HCl$	46,72	5,88	6,81

Exemple 30. — On chauffe au reflux pendant 6 heures un mélange de 1,7 g d'acide 4 - méthyl - 5 - éthoxy - 2 - oxazolecarboxylique et 28,4 g de 2 - isopropyl - 4,7 - dihydro - 1,3 - dioxépine. On récupère les composés n'ayant pas réagi par concentration du mélange réactionnel sous pression

réduite. On ajoute au résidu 10 ml d'acide chlorhydrique 0,5 N et on chauffe au reflux pendant 1 heure et demie. On traite alors le mélange par charbon actif et on le concentre. Par addition d'acétone au mélange concentré, on obtient 1,0 g de chlorhydrate de pyridoxine. Point de fusion 202-205 °C.

Les exemples 31 à 33 ci-dessous illustrent la préparation du composé V.

Exemple 31. — On chauffe à 100 °C pendant 1 heure 17 g de cristaux d'acide 4 - méthyl - 5 - éthoxy - 2 - oxazolecarboxylique. On observe la formation de gaz carbonique et les cristaux fondent. On distille la substance sous pression réduite pour obtenir le 4 - méthyl - 5 - éthoxyoxazole bouillant à 78-80 °C/50 mm Hg. Quantité obtenue 10,3 g. Rendement 81 %.

Exemple 32. — On traite 15,7 g d'acide 4 - méthyl - 5 - méthoxy - 2 - oxazolecarboxylique de la même manière que décrite dans l'exemple 31 et l'on obtient 9,1 g de 4 - méthyl - 5 - méthoxyoxazole (rendement 80 %).

Exemple 33. — On chauffe 19,9 g d'acide 4 - méthyl - 5 - butoxy - 2 - oxazolecarboxylique à 80 °C pendant 10 heures dans 50 ml de benzène. Après avoir séparé le benzène par distillation, on distille le résidu sous pression réduite pour obtenir 12,7 g de 4 - méthyl - 5 - butoxyoxazole (rendement 82 %).

Les exemples 31 à 37 ci-dessous illustrent la préparation du composé VI.

Exemple 34. — On chauffe au reflux un mélange de 20 g (0,1 mole) d'ester éthylique de l'acide 5 - éthoxy - 4 - méthyl - 2 - oxazolecarboxylique et 42,6 g (0,3 mole) de 2 - isopropyl - 4,7 - dihydro - 1,3 - dioxépine au bain d'huile à 180-185 °C. On soumet le mélange réactionnel à la distillation fractionnée sous pression réduite pour récupérer 29,4 g (rendement de récupération 69 %) du dérivé de dioxépine bouillant à 65-72 °C/17 mm Hg et 6,8 g (rendement de récupération 31 %) du dérivé d'oxazole bouillant à 100-120 °C/3 mm Hg. On ajoute au résidu 150 ml d'acide chlorhydrique 1 N et on chauffe pendant 2 heures au bain-marie. Après avoir séparé par filtration l'indissoluble, on concentre le filtrat et on ajoute de l'éthanol pour cristalliser la 1 - méthyl - 5 - hydroxy - 6 - hydroxyméthyl - 2 - oxodihydrofuro[3,4-b]-pyridine (ci-après dénommée pyridine lactone) chlorhydrate. Quantité obtenue 10,2 g. Le rendement, basé sur le degré d'oxazole ayant réagi, est de 66,2 %. Point de fusion 186-186,5 °C.

On laisse reposer les cristaux sous pression réduite dans un dessiccateur contenant de la soude solide ce qui provoque la séparation de gaz chlorhydrique des cristaux pour donner la pyridine lactone. On recristallise la pyridine lactone dans l'eau.

[1.533.817]

-- 10 --

Point de fusion 188-190 °C. Spectre d'absorption ultraviolet :

HCl-0,1 N
λ max 297,5 mμ

NaOH-0,1 N
λ max 272-303,5 mμ

Analyse élémentaire :

	C	H	N (%)
Trouvé	55,40	4,78	7,01
Calculé pour C ₁₁ H ₁₃ O ₄ N	55,38	4,65	7,18

On dissout 0,59 g (0,003 mole) de pyridine-lactone dans 15 ml d'une solution aqueuse de soude 1,0 N et on porte le mélange pendant 3 heures au bain-marie à l'ébullition. Par addition progressive de 15 ml d'acide chlorhydrique 1 N au mélange, la 3-carboxy-5-méthyl-6-hydroxy-dihydrofuro[3,4-c]pyridine (ci-après dénommée carboxypyridinefurane) cristallise. Quantité obtenue 0,53 g. Solubilité : faiblement soluble dans l'eau et l'éthanol. Point de fusion : indistinct (coloration à environ 270 °C). Spectre d'absorption ultra-violet :

HCl 0,1 N
λ max 273,5-299,5

NaOH-0,1 N
λ max 295

On dissout les cristaux dans 25 ml d'éthanol saturé par l'acide chlorhydrique et on chauffe au reflux pendant 3 heures. Après avoir concentré le mélange réactionnel, on ajoute encore 25 ml d'éthanol saturé par l'acide chlorhydrique et on chauffe pour provoquer l'estérification. On concentre le mélange réactionnel pour obtenir le chlorhydrate de 3-carbéthoxy-5-méthyl-6-hydroxydihydrofuro[3,4-c]pyridine (celle-ci étant ci-après dénommée carbéthoxypyridine-furane). On dissout le chlorhydrate dans l'eau et on ajuste la solution à pH 7 par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium pour faire cristalliser le carbéthoxypyridine-furane. Quantité obtenue 0,45 g. Rendement basé sur la pyridine-lactone 67,2 %. On recristallise les cristaux dans l'éthanol chaud et on obtient des cristaux purifiés sous forme d'aiguilles. Point de fusion : 231-236 °C (décomposition).

Analyse élémentaire :

	C	H	N (%)
Trouvé	59,11	5,92	6,30
Calculé pour C ₁₁ H ₁₃ O ₄ N	59,18	5,87	6,28

On dissout 0,15 g (0,002 mole) du carbéthoxypyridine-furane ainsi obtenu dans 10 ml d'une solution aqueuse de soude 1 N et on chauffe au reflux pendant 1 heure au bain-marie à l'ébullition. Par addition de 10 ml d'acide chlorhydrique

1 N au mélange réactionnel, on obtient 0,35 g de carboxypyridine-furane. Rendement basé sur le carbéthoxypyridine-furane 90 %.

Exemple 35. — On chauffe au reflux un mélange de 22,2 g (pureté 90 %; 0,1 mole) d'ester éthylique de l'acide 5-éthoxy-4-méthyl-2-oxazolecarboxylique et 12,6 g (0,3 mole) de 2-isopropyl-4,7-dihydro-1,3-dioxépine pendant 6 heures au bain d'huile à 180 °C. A mesure que la réaction se poursuit, il se forme de l'éthanol que l'on sépare tandis que l'on maintient la température de réaction à 170-175 °C. Lorsque la réaction est terminée, on récupère du mélange réactionnel 26,2 g de dérivé de dioxépine n'ayant pas réagi. Par addition de 70 ml d'éthanol saturé par de l'acide chlorhydrique au résidu, il cristallise le chlorhydrate de 5-carbéthoxy-7-méthyl-8-hydroxypyrido[3,4-e]-2-isopropyl-1,3-dihydro dioxépine. On sépare les cristaux par filtration et on les lave à l'éthanol. Quantité obtenue 7,0 g. Point de fusion 162-161 °C (décomposition).

Exemple 36. — On porte à 180-190 °C pendant 8 heures un mélange de 10 g (0,05 mole) d'ester éthylique de l'acide 5-éthoxy-4-méthyl-2-oxazolecarboxylique et 10,5 g (0,15 mole) de 2,5-dihydrofurane. On ajoute au mélange réactionnel 100 ml d'éthanol et on concentre pour obtenir 4,3 g de cristaux de carbéthoxypyridine-furane. Point de fusion 234-236 °C (décomposition). Point de fusion du chlorhydrate 197 °C (décomposition). Point de fusion mixte avec le carbéthoxypyridine-furane obtenu dans l'exemple 31 : 235-236 °C (décomposition).

Spectre d'absorption ultraviolette (mμ) :

HCl-0,1 N
λ max 295 mμ

NaOH-0,1 N
λ max 305,5 mμ

Analyse élémentaire :

	C	H	N (%)
Trouvé	59,17	6,07	6,14
Calculé pour C ₁₁ H ₁₃ O ₄ N	59,18	5,87	6,28

Exemple 37. — On porte à 170 °C pendant 6 heures à l'autoclave un mélange de 1,7 g (0,01 mole) d'ester méthylque de l'acide 5-méthoxy-4-méthyl-2-oxazolecarboxylique et 3,5 g (0,05 mole) de 2,5-dihydrofurane. On ajoute au mélange réactionnel du méthanol et on concentre pour obtenir 0,6 g de cristaux de 3-carbométhoxy-5-méthyl-6-hydroxydihydrofuro[3,4-c]pyridine. On purifie les cristaux en les dissolvant dans l'éthanol chaud et en les traitant par le charbon actif.

Point de fusion 230-232 °C (décomposition).

Spectre d'absorption ultraviolette :

HCl 0,1 N
max 295 mμ

NaOH 0,1 N
max 309 mμ

Analyse élémentaire :

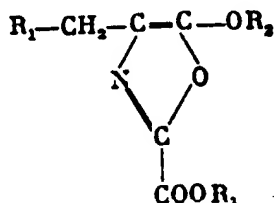
	C	H	N (%)
Trouvé	57,18	5,11	6,54
Calculé pour C ₁₀ H ₁₁ NO ₄	57,41	5,30	6,70

RÉSUMÉ

La présente invention concerne :

I. Un dérivé d'oxazole caractérisé par les points suivants pris isolément ou en combinaisons diverses :

1° Il répond à la formule :



dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboalkoxy inférieur, R₂ un groupe alkyle inférieur et R₃ un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur;

2° Le composé est l'ester méthylique de l'acide 4-méthyl-5-méthoxy-2-oxazolecarboxylique;

3° Le composé est l'ester éthylique de l'acide 4-méthyl-5-éthoxy-2-oxazolecarboxylique;

4° Le composé est l'ester éthylique de l'acide 4-méthyl-5-méthoxy-2-oxazolecarboxylique;

5° Le composé est l'ester méthylique de l'acide 4-méthyl-5-butoxy-2-oxazolecarboxylique;

6° Le composé est l'ester éthylique de l'acide 4-carbométhoxyméthyl-5-éthoxy-2-oxazolecarboxylique;

7° Le composé est l'ester méthylique de l'acide 4-carbométhoxyméthyl-5-méthoxy-2-oxazolecarboxylique;

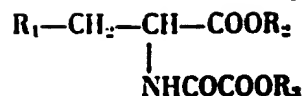
8° Le composé est l'acide 4-méthyl-5-méthoxy-2-oxazolecarboxylique;

9° Le composé est l'acide 4-méthyl-5-éthoxy-2-oxazolecarboxylique;

10° Le composé est l'acide 4-méthyl-5-butoxy-2-oxazolecarboxylique.

II. Un procédé pour la préparation d'un dérivé d'oxazole tel que défini sous I ci-dessus dans lequel R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboalkoxy inférieur et R₂ et R₃ des groupes alkyle inférieur, caractérisé par les points suivants pris isolément ou en combinaison :

1° On fait réagir un composé de formule :



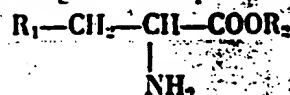
dans laquelle R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus avec un agent déshydratant en présence d'une base organique;

2° L'agent déshydratant est le phosgène;

3° La base organique est une trialkylamine;

4° La base organique est la triéthylamine;

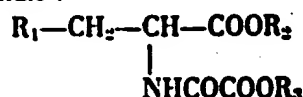
5° On fait réagir un composé de formule :



dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus avec un ester de dialkyle inférieur de l'acide oxalique de formule :



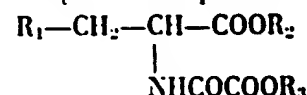
dans laquelle R₃ est tel que défini ci-dessus en chauffant à 40-120 °C avec formation d'un composé de formule :



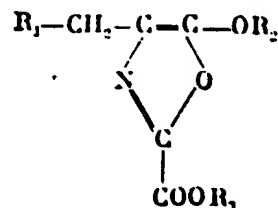
dans laquelle R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus et on fait réagir ce dernier composé avec un agent déshydratant en présence d'une base organique.

III. Un procédé pour la préparation d'un dérivé d'oxazole tel que défini sous I ci-dessus, dans lequel R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupe carboxyle, R₂ un groupe alkyle et R₃ un atome d'hydrogène, ledit procédé étant caractérisé par les points suivants pris isolément ou en combinaison :

1° On fait réagir un composé de formule :



dans laquelle R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupe carboalkoxy inférieur, R₂ et R₃ des groupes alkyle inférieur avec un agent déshydratant en présence d'une base organique, avec formation d'un composé de formule :

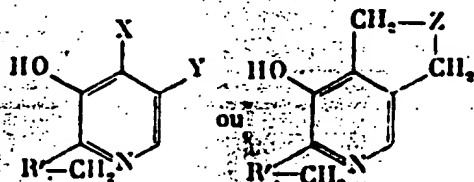


dans laquelle R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus et on met en contact ce dernier composé avec une solution aqueuse d'un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux pour le saponifier;

2° La solution aqueuse d'hydroxyde de métal

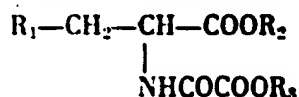
alcalin ou alcalino-terreux à une concentration de 0,01-10 N, de préférence 0,1-5 N.

IV. Un procédé pour la préparation d'un dérivé de pyridine de formule :

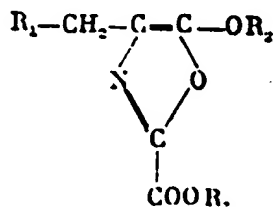


dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboxyle, X et Y des groupes COOR , CH_2OR , CN , CHO , COG , CH_2G et CH_2NHR dans lesquels R représente un groupe alkyle inférieur ou un groupe allyle ayant de 1 à 10 atomes de carbone et G un atome d'halogène, un groupe amino ou hydroxy, et Z représente un atome d'oxygène ou un groupe $\text{O}-\text{R}'-\text{O}$ dans lequel R' représente un groupe alkylène inférieur, ledit procédé étant caractérisé par les points suivants pris isolément ou en combinaison :

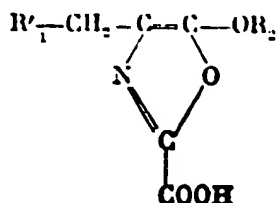
1° On fait réagir un composé de formule :



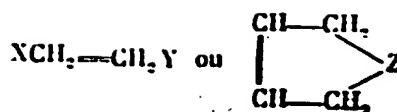
dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboalkoxy inférieur, et R_2 et R_3 des groupes alkyle inférieur avec un agent déshydratant en présence d'une base organique, avec formation d'un composé de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus, on met en contact ce dernier composé avec une solution aqueuse d'un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux pour le saponifier et on fait réagir le composé formé de formule :

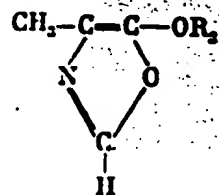


dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus, ou son sel de métal alcalin avec un phylodène de formule :

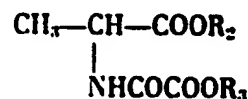


dans laquelle X, Y et Z sont tels que définis ci-dessus.

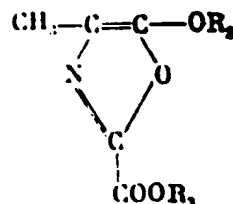
V. Un procédé pour la préparation d'un dérivé d'oxazole de formule :



dans laquelle R_2 représente un groupe alkyle inférieur, ledit procédé consistant à faire réagir un composé de formule :

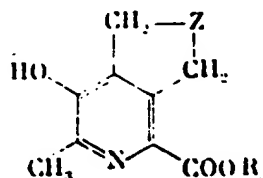


dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus et R_3 représente un groupe alkyle inférieur, avec un agent déshydratant en présence d'une base organique avec formation d'un composé de formule :

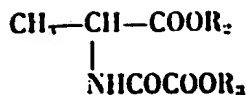


dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus, à mettre en contact ce dernier composé avec une solution aqueuse d'un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux pour le saponifier et à chauffer ce dernier composé pour le décarboxyler.

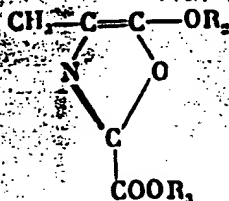
VI. Un procédé pour la préparation d'un dérivé de pyridine de formule :



dans laquelle Z représente un atome d'oxygène ou un groupe de formule $\text{O}-\text{R}'-\text{O}$ dans laquelle R' représente un groupe alkylène inférieur et R_3 est un groupe alkyle inférieur, ledit procédé consistant à faire réagir un composé de formule :



dans laquelle R_2 représente un groupe alkyle inférieur et R_3 est tel que défini ci-dessus avec un agent déshydratant en présence d'une base organique, avec formation d'un composé de formule :



dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus, et à faire réagir ce dernier composé avec un phylodiène de formule :



dans laquelle Z est tel que défini ci-dessus.

Société dite : AJINOMOTO CO. INC.

Par procuration :

Cabinet BEAU DE LOMÉNIE

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.